

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP04/014556

International filing date: 22 December 2004 (22.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT
Number: MI2004A000080
Filing date: 22 January 2004 (22.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 22 March 2005 (22.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



EP/04/14556

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

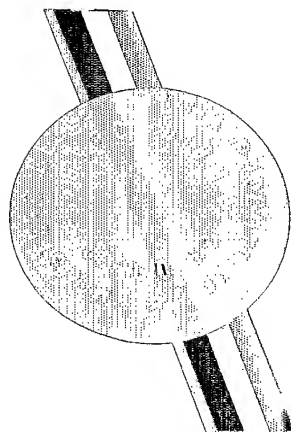
Ufficio G2



**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2004 A 000080.**

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

20 GEN. 2005
ROMA li.....



IL FUNZIONARIO

Paola Giuliano

Dr.ssa Paola Giuliano

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **LYOGEN LIMITED**
Residenza **Nicosia (Cipro) - (CY)** codice _____
2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **Bianchetti Giuseppe ed altri** cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza **Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.**
via **Rossini** n. **8** città **Milano** cap **20122** (prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scl) _____ gruppo/sottogruppo _____/_____/_____

"Processo per la produzione di acidi alchil- e aril-difosfonici"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA ____/____/____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **Grassi Simona** 3) _____
2) **Volante Anna** 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1) _____
2) _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es. _____
Doc. 1) ☐ PROV n. pag. **08** riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2) ☐ PROV n. tav. _____ disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3) ☒ RIS lettera d'incarico, procura e riferimento procura generale
Doc. 4) ☐ RIS designazione inventore
Doc. 5) ☐ RIS documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6) ☐ RIS autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7) ☐ nominativo completo del richiedente

Centosessantadue/69#

8) attestati di versamento, totale Euro

COMPILATO IL **22.01.2004**CONTINUA SI/NO ☒DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO ☒

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Bracco Mauro

obbligatorio

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO****MILANO**codice **151**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2004A 000080

Reg. A.

L'anno

DUEMILAQUATTRO**VENTIDUE**

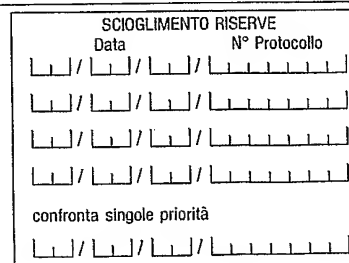
del mese di

GENNAIO

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di brevetto per invenzione industriale, depositata presso l'Ufficio Italiano Brevetti e Marchi, con allegato _____ fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

UFFICIALE ROGANTE
M. CORTONESI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

M-2004 A 000080

REG. A

DATA DI DEPOSITO

27/01/2005

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

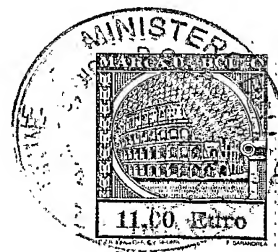
D. TITOLO

"Processo per la produzione di acidi alchil- e aril-difosfonici"

L. RIASSUNTO

L'invenzione riguarda un processo per la preparazione di acidi difosfonici mediante reazione di un acido carbossilico con una miscela di acido fosforoso e ossicloruro di fosforo in rapporti molari definiti ed in assenza di solventi.

M. DISEGNO



7188 M Descrizione della domanda di brevetto dal titolo:

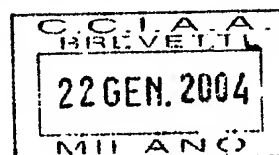
MV/mc **"PROCESSO PER LA PRODUZIONE DI ACIDI ALCHIL- E ARIL-
DIFOSFONICI"**

a nome : **LYOGEN LIMITED**

MI 2004 A 0 0 0 0 8 0

con sede in: Nicosia (Cipro)

* * *



CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda un processo per la sintesi di acidi difosfonici, in particolare di acido risedronico, zoledronico e ibandronico.

STATO DELLA TECNICA

Uno dei principali problemi legati alla sintesi degli acidi difosfonici è rappresentato dalla solidificazione della massa di reazione, che rende difficoltosa la produzione su scala industriale e determina rese generalmente basse, in media intorno al 50%.

In particolare, per la produzione di acido risedronico, zoledronico e ibandronico si utilizzano materie prime difficilmente reperibili e molto costose.

US 4927814 descrive la preparazione dell'acido 1-idrossi-3-(N-metil-N-pentilammino)propan-1,1-difosfonico (acido ibandronico) per reazione dell'acido 3-(N-metil-N-pentilammino)propionico con fosforo tricloruro e acido fosforoso in clorobenzene. Al termine della reazione il solvente viene allontanato per decantazione e la massa viene prima idrolizzata con acido cloridrico, filtrata, concentrata a massa semifluida e purificata su resina (Amberlite IR 120). Queste operazioni sono particolarmente difficili e pericolose su scala industriale.

In US 5583122 è citato l'acido 1-idrossi-2-(3-piridil)etan-1,1-difosfonico (acido risedronico), ma nessun esempio ne insegna la preparazione. È descritta invece la sintesi dell'isomero 1-idrossi-2-(2-piridil)etan-1,1-difosfonico, che viene preparato facendo reagire l'acido (2-piridil)acetico con acido fosforoso e fosforo tricloruro in clorobenzene. Al termine della reazione la massa solidifica ed il solvente deve essere allontanato per decantazione. Oltre al fatto che questa operazione è difficile da eseguire a livello industriale, l'aggiunta di acqua necessaria all'idrolisi finale sulla massa solida è pericolosa per gli operatori. La resa è del 52%.

In EP 1243592 è descritta la sintesi dell'acido risedronico con la stessa metodica generale descritta in US 5583122, a partire dal cloridrato dell'acido (3-piridil)acetico. Il prodotto viene isolato con resa del 50%, senza aggiunta di solventi che favoriscano la precipitazione.

In US 4939130 è descritta la sintesi dell'acido 1-idrossi-2-(2-imidazolil)etan-1,1-difosfonico (acido zoledronico) per reazione del cloridrato dell'acido (1-imidazolil)acetico con fosforo tricloruro ed acido fosforico all'85% in clorobenzene. Anche in questo caso dalla miscela di reazione si separa una massa semisolida ed il clorobenzene deve essere allontanato per decantazione.

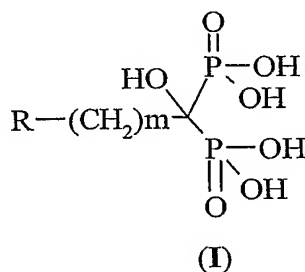
In J. Org. Chem. 1995, 60, 8310-8312, si afferma che l'utilizzo di fosforo ossicloruro e acido fosforoso porta a solidificazione della massa di reazione.

IT 1230503 descrive la preparazione dell'acido 8-ammino-1-idrossiottan-1,1-difosfonico mediante reazione dell'acido 8-ammino-ottanoico con una miscela di acido fosforoso e tricloruro di fosforo, con o senza solventi. Quando si opera in assenza di solventi, il rapporto molare ottimale acido 8-ammino-ottanoico:acido fosforoso:tricloruro di fosforo è 1:3:1,5.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

Si è ora trovato che, facendo reagire un acido carbossilico con fosforo ossicloruro ed acido fosforoso in rapporti molari ben definiti, in assenza di solventi inerti, si ottiene sempre una massa fluida perfettamente agitabile e adatta per produzioni industriali.

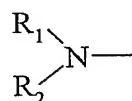
La presente invenzione riguarda pertanto un processo per la preparazione di acidi difosfonici di formula generale (I)



in cui

m è un numero intero da 1 a 8 e

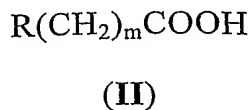
R è un residuo di formula



dove R₁ e R₂ sono scelti, indipendentemente fra di loro, fra idrogeno o alchile C₁-C₅, oppure

R è un anello aromatico a 5 o 6 termini, eventualmente contenente 1 o più eteroatomi scelti fra N, O, S, preferibilmente imidazolile o piridinile,

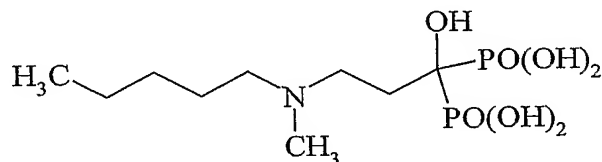
mediante reazione di un acido carbossilico di formula generale (II)



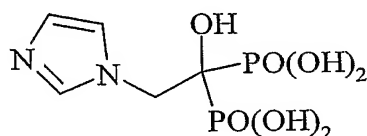
in cui R ed m sono come precedentemente definiti

con una miscela di acido fosforoso e di ossicloruro di fosforo, in assenza di solventi ed in rapporto molare acido carbossilico:ossicloruro di fosforo:acido fosforoso 1:2-4:8-12, preferibilmente 1:3:10. Il processo è particolarmente adatto per la preparazione dei seguenti acidi:

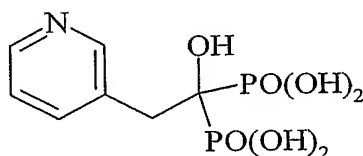
acido ibandronico ($m=2$, $R = R_1R_2N-$ in cui $R_1=CH_3$ $R_2=CH_3(CH_2)_4$)



acido zoledronico ($m=1$, $R=\text{imidazol-1-ile}$)



acido risedronico ($m=1$, $R = \text{piridinil-3-ile}$)



ed è particolarmente vantaggioso in quanto non solo, grazie all'assenza di solventi da decantare e alla massa fluida, è privo di un notevole fattore di rischio per gli operatori, ma fornisce anche rese generalmente del 60% o superiori, quindi ben più elevate rispetto a quelle descritte in letteratura.

L'invenzione sarà qui di seguito illustrata più in dettaglio mediante alcuni esempi:

ESEMPI

Esempio 1 - Preparazione dell'acido risedronico

Ad una miscela di 10 g di cloridrato dell'acido (3-piridil)acetico (0,06



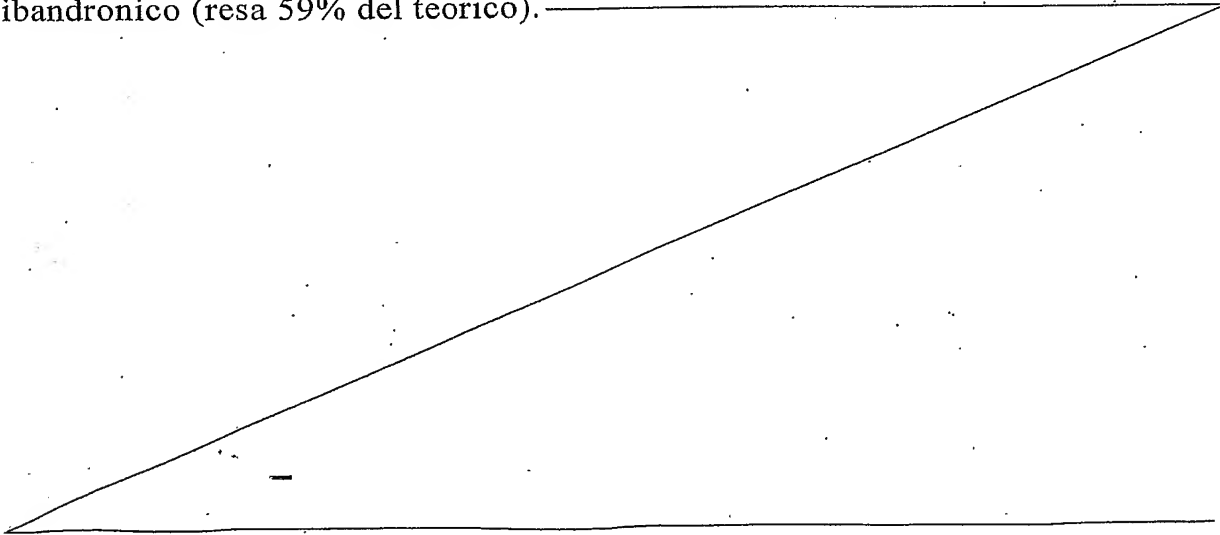
moli) e 47 g di acido fosforoso (0,58 moli) si aggiungono lentamente 28,8 g di fosforo ossicloruro (0,19 moli). La miscela fluida viene scaldata a 60-70°C per 24 ore. Si aggiungono cautamente 60 ml di acqua alla stessa temperatura. Si scalda a riflusso per 6 ore, si aggiungono 0,3 g di carbone e si filtra a caldo su pannello di celite. Alla soluzione limpida si aggiungono 160 ml di acetone. Il precipitato viene filtrato, sospeso in 50 ml di acqua, solubilizzato a pH 7,5 (+/- 0,2) con sodio idrossido al 30%. La soluzione risultante viene acidificata a pH 0,8 (+/- 0,2) ed il precipitato viene filtrato ed essiccato sotto vuoto a 40-50°C fino a peso costante. Si ottengono 9,8 g di acido risedronico puro (60% del teorico).

Esempio 2 - Preparazione dell'acido zoledronico

Analogamente a quanto descritto nell'esempio 1, usando cloridrato dell'acido (1-imidazolil)acetico come materia prima, si ottiene l'acido zoledronico (resa 62% del teorico).

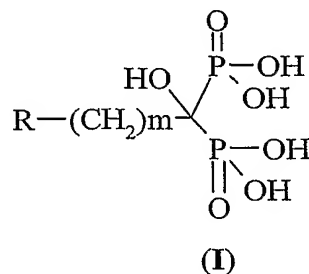
Esempio 3 - Preparazione dell'acido ibandronico

Analogamente a quanto descritto nell'esempio 1, usando acido 3-(N-metil-N-pentilammino) propionico come materia prima, si ottiene l'acido ibandronico (resa 59% del teorico).



RIVENDICAZIONI

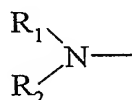
1. Processo per la preparazione di acidi difosfonici di formula generale (I)



in cui

m è un numero intero da 1 a 8 e

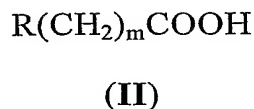
R è un residuo di formula



dove R₁ e R₂ sono scelti, indipendentemente fra di loro, fra idrogeno o alchile C₁-C₅, oppure

R è un anello aromatico a 5 o 6 termini, eventualmente contenente 1 o più eteroatomi scelti fra N, O, S,

mediante reazione di un acido carbossilico di formula generale (II)



in cui R ed m sono come precedentemente definiti

con una miscela di acido fosforoso e di ossicloruro di fosforo, in assenza di solventi ed in rapporto molare acido carbossilico:ossicloruro di fosforo:acido fosforoso 1:2-4:8-12.

2. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui il rapporto molare acido carbossilico:ossicloruro di fosforo:acido fosforoso è 1:3:10.
3. Processo secondo la rivendicazione 1 o 2 per la preparazione di acidi

difosfonici in cui R è imidazolile o piridile.

4. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3 per la preparazione di un acido difosfonico scelto fra: acido ibandronico, acido risedronico e acido zoledronico.

Milano, 22 gennaio 2004

Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

